

Published in November 2000 (first version of new form)

Standard Commodity Classification No. of Japan: 873136

Interview Form

Prepared with reference to IF Preparation Guidelines of Japanese Society of Hospital Pharmacists (September 1998)

Therapeutic drug for peripheral neuropathy Methycobal® Injection 500 µg (Mecobalamin drug product)

Dosage form	Injection
Specifications/content	Contains 500 µg of mecobalamin per ampule
Nonproprietary name	Japanese name: メコバラミン English name: Mecobalamin
Dates of marketing/importing approval, listing in the NHI reimbursement price, and initial marketing in Japan	Date of marketing/importing approval: November 30, 1982 Date of listing in the NHI reimbursement price: June 2, 1984 Date of release: June 2, 1984
Name of company responsible for development, manufacture, import, release, license, and distribution	Manufactured and Distributed by : Eisai Co., Ltd.
Contact person, telephone and fax numbers	

This interview form was prepared based on the package insert revised in November 1998.

Table of contents

I. Outline

- 1. Development history**
- 2. Product characteristics and usefulness**

II. Name

- 1. Brand name**
 - (1) Japanese name**
 - (2) English name**
 - (3) Derivation of the name**
- 2. Nonproprietary name**
 - (1) Japanese name (nomenclature)**
 - (2) English name (nomenclature)**
- 3. Structural or rational formula**
- 4. Molecular formula and molecular weight**
- 5. Chemical name (nomenclature)**
- 6. Commonly used name, alias, abbreviation, and symbol number**
- 7. CAS registration number**

III. Active ingredient

- 1. Regulatory classification of active ingredient**
- 2. Physicochemical properties**
 - (1) Appearance/description**
 - (2) Solubility**
 - (3) Hygroscopicity**
 - (4) Melting point (decomposition point), boiling point, and freezing point**
 - (5) Acid-base dissociation constant**
 - (6) Partition coefficient**
 - (7) Other main characteristic values**
- 3. Stability of active ingredient under different conditions**
- 4. Identification for active ingredient**
- 5. Assay for active ingredient**

IV. Drug product

- 1. Dosage form**
 - (1) Dosage form classification and description**

- (2) pH, osmotic pressure ratio, viscosity, specific gravity, and stable pH range of solution and at dissolution
- (3) Special gas in injection container, if any, and type of gas
- 2. Composition
 - (1) Content of active ingredient (active component)
 - (2) Inactive ingredients
- 3. Stability under different conditions
- 4. Change by combination with other drugs (physicochemical change)
- 5. Possible foreign substances
- 6. Identification of active ingredient in drug product
- 7. Assay of active ingredient in drug product
- 8. Container material
- 9. Others

V. Therapy

- 1. Indications
 - (1) Approved indications
 - (2) Precautions for indications
- 2. Dosage and administration
- 3. Clinical studies
 - (1) Clinical effect
 - (2) Clinical pharmacology study: Tolerability study
 - (3) Exploratory study: Dose-response exploratory study
 - (4) Verification study
 - (5) Therapeutic use

VI. Pharmacology

- 1. Pharmacologically related compounds or compound groups
- 2. Pharmacologic effect
 - (1) Action site/mechanism
 - (2) Study results supporting drug efficacy

VII. Pharmacokinetics

- 1. Change in blood concentration and measurement method
 - (1) Therapeutically effective blood concentration
 - (2) Time to reach maximum blood concentration

- (3) Blood concentration with usual dosage
- (4) Blood concentration to develop poisoning symptoms
- 2. Pharmacokinetic parameters
 - (1) Absorption rate constant
 - (2) Bioavailability
 - (3) Elimination rate constant
 - (4) Clearance
 - (5) Distribution volume
 - (6) Plasma protein binding rate
- 3. Absorption
- 4. Distribution
 - (1) Blood brain barrier penetration potential
 - (2) Migration to fetuses
 - (3) Migration to breast milk
 - (4) Migration to spinal fluid
 - (5) Migration to other tissues
- 5. Metabolism
 - (1) Metabolic site and pathway
 - (2) Molecular species of metabolic enzymes (such as CYP450)
 - (3) Presence/absence of first pass effect and its rate
 - (4) Presence/absence of metabolite activity and its proportion
 - (5) Kinetic parameters of active metabolites
- 6. Excretion
 - (1) Excretion site
 - (2) Excretion rate
 - (3) Excretion speed
- 7. Removal rate by dialysis, etc.
 - (1) Peritoneal dialysis
 - (2) Hemodialysis
 - (3) Direct blood perfusion

VIII. Safety (including Precautions)

- 1. Warnings and their reasons
- 2. Contraindications and their reasons
- 3. Precautions for indications and their reasons
- 4. Precautions for dosage and administration and their reasons

5. Careful administration and its reasons
6. Important precautions, their reasons, and treatment method
7. Drug interaction
 - (1) Contraindications for coadministration and their reasons
 - (2) Precautions for coadministration and their reasons
8. Adverse reactions
 - (1) Outline of adverse reactions
 - (2) Frequency of adverse drug reactions by event and list of laboratory test abnormalities
 - (3) Frequency of adverse drug reactions by background factors including underlying diseases, complications, severity, and surgical history
 - (4) Precautions for drug allergy and test methods
9. Use in the elderly
10. Use during pregnancy, delivery, or lactation
11. Pediatric use
12. Effects on laboratory tests
13. Overdosage
14. Precautions concerning use or at drug delivery (essential instructions to be given to patients)
15. Other precautions
16. Others

IX. Non-clinical studies

1. General pharmacology
2. Toxicity
 - (1) Single dose toxicity study
 - (2) Repeated dose toxicity study
 - (3) Reproductive toxicity study
 - (4) Other special toxicity

X. Precautions for handling

1. Expiration date
2. Storage/storage conditions
3. Precautions for handling drug
4. Approval conditions
5. Packaging

6. Drugs consisting of identical components and providing same efficacy
7. International birth date
8. Date of marketing and importing approval and the approval number
9. Date of listing in the NHI reimbursement price
10. Date and contents of addition of indications and change and addition of dosage and administration
11. Date of latest reexamination/reevaluation and their contents
12. Reexamination period
13. Availability of long-term administration
14. Code for drugs listed in the NIH reimbursement price of Ministry of Health and Welfare
15. Precautions for insurance payments

XI. References

1. Cited references
2. Other references

XII. Reference data

1. Sales results in major foreign countries

XIII. Remarks

1. Literature request
2. Contact information

IV. Drug product

1. Dosage form

(1) Dosage form classification and description

This product is a red, clear liquid filled in a brown, one-point-cut ampule.

(2) pH, osmotic pressure ratio, viscosity, specific gravity, and stable pH range of solution and at dissolution

pH: 5.3 to 7.3

Osmotic pressure ratio: About 1 (ratio to physiological saline)

Specific gravity: d^{20}_{40} 1.018

Kinetic viscosity: About 1.2 (mm²/s)

(3) Special gas in injection container, if any, and its type

Nitrogen

2. Composition of drug product

(1) Content of active ingredient (active component)

Contains 500 µg of mecabalamin per ampule (1 mL).

(2) Inactive ingredients

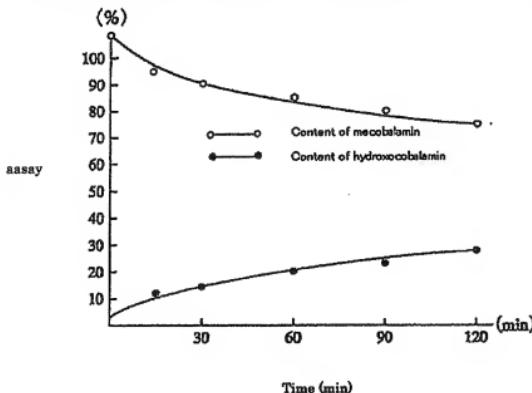
Contains 50 mg of D-mannitol per ampule (1 mL)

3. Stability under different conditions

This product remains stable during storage under a usual fluorescent lamp as long as it is kept in the LPE pack (light-protect easy open pack). However, it is subject to photodegradation while it is kept in the brown ampule without the pack. Therefore, the product shall be protected from light and removed from the LPE pack immediately before use.

Test method		Storage conditions	Package presentation	Storage period	Measurement item	Results
Stressing test	Light	1,000 lux	Brown ampule (no package)	120 minutes	Appearance pH Content	The drug product was degraded by light, resulting in reduced content and hydroxocobalamin production. "
			Brown ampule (in LPE pack)	30 days		The drug product remained stable, with no apparent change being observed for any of the measurement items.
	Temperature	45°C	Brown ampule (under light protection)	6 months		The drug product remained stable, with no apparent change being observed for any of the measurement items.
Long-term storage test		Room temperature	Brown ampule (under light protection)	36 months		The drug product remained stable, with no apparent change being observed for any of the measurement items.

*) Light stability of Methylcobal Injection 500 µg (in brown ampule at 1000 lux)



4. Compatibility with other drugs products (physicochemical change)

The compatibility with other drug products was tested in 68 drug products expected to be frequently combined with this drug product. The result showed the assay of the test drug product was markedly reduced (until 30% at 6 hours) when it was mixed with Tathion Injection.

pH variation study

Sample pH	1/10 mol/L HCl (A) 1/10 mol/L NaOH (B) mL	Final pH or pH at changing point	Variation	Findings
5.90	(A) 0.04	2.70	3.20	Red* to reddish orange color
	(B) 10.00	12.66	6.76	

*): The change in color resulted from reduced pH: the sample returned to the original color with increased pH.

For details, refer to the "Compatibility Study Table for Eisai Injections."

5. Possible foreign substances

See section of "III-3-(2): Main degradation products in accelerated stability test."

6. Identification for active ingredient in drug product

1. Proceed with 2 mL of the product and add a hydrochloric acid-potassium chloride buffer solution at pH2.0 ¹¹⁾ to make 20 mL. Use the solution as a test solution. Determine the absorption spectrum of the test solution using a hydrochloric acid-potassium chloride buffer solution at pH2.0 as a control: it shows absorption maximums between 263 and 266 nm, 277 and 280 nm, 286 and 289 nm, 303 and 307 nm, 374 and 379 nm, and 459 and 463 nm. Perform the entire test procedure under light protection.

2. Proceed with 2 mL of the product and add a phosphate buffer solution at pH7.0 ¹²⁾ to make 20 mL. Use the solution as a test solution. Determine the absorption spectrum of the test solution using a phosphate buffer solution at pH7.0 as a control: it shows absorption maximums between 266 and 269 nm, 280 and 283 nm, 289

and 292 nm, 316 and 319 nm, 341 and 344 nm, 374 and 377 nm, and 520 and 524 nm. Perform the entire test procedure under light protection.

3. Determine the absorption spectrum of the test solution prepared in the Assay using a 0.05 mol/L potassium cyanide solution as a control: it shows absorption maximums between 277 and 279 nm, 288 and 290 nm, 309 and 311 nm, 367 and 369 nm, 540 and 543 nm, and 579 and 584 nm.

*1): Hydrochloric acid-potassium chloride buffer solution at pH2.0

Mix 10.6 mL of 1/5 mol/L hydrochloric acid and 50 mL of a 1/5 mol/L potassium chloride solution. Add water to the mixture to make 200 mL. Adjust pH to 2.0.

*2): Phosphate buffer solution at pH7.0

Mix 4 parts of a 1/15 mol/L potassium dihydrogen phosphate solution to 6 parts of a 1/15 mol/L disodium hydrogen phosphate solution. Adjust pH to 7.0.

7. Assay for active ingredient in drug product

Measure exactly 2 mL of the product into a 50 mL white measuring flask. Add 23 mL of water and then a 0.1 mol/L potassium cyanide solution to make exactly 50 mL. Use the solution as the stock test solution.

Separately, weigh precisely about 40 mg of the cyanocobalamin reference standard as specified in Japanese Pharmacopoeia (JP), for which loss on drying has been pre-determined as specified in "Cyanocobalamin" in JP. Dissolve it in an appropriate volume of a 0.05 mol/L potassium cyanide solution and further add the solution to make exactly 100 mL. Measure exactly 2 mL of the solution into a 50 mL white measuring flask and add a 0.05 mol/L potassium cyanide solution to make exactly 50 mL. Use the resultant solution as the stock standard solution. Perform all the above procedures as quickly as possible under light protection.

Expose the stock test and standard solutions to a 20W fluorescent lamp placed 30 cm apart for 90 minutes to prepare test and standard solutions.

Determine the absorbance at 368 nm of the test and standard solutions (At and As, respectively) using a 0.05 mol/L potassium cyanide solution as a control.

Quantity of mecobalamin ($C_{68}H_{91}CoH_{13}O_{14}P$) in collected sample (mg)

= Quantity of cyanocobalamin reference standard on a dry basis (mg) \times At/As \times 1344.40 $^{*3}/1355.38$ $^{*4}\times 1/50$

*3): 1344.40

Molecular weight of mecobalamin ($C_{63}H_{91}CoH_{19}O_{14}P$)

*4): 1355.38

Molecular weight of cyanocobalamin ($C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$)

8. Container material

Brown borosilicate glass ampule

9. Others

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成



剤 形	注射剤
規 格 ・ 含 量	1管中メコバラミン 500μg 含有
一 般 名	和名：メコバラミン 洋名：Mecobalamin
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 ・ 発 売 年 月 日	製造・輸入承認年月日：1982年11月30日 薬価基準収載年月日：1984年6月2日 発 売 年 月 日：1984年6月2日
開 発 ・ 製 造 ・ 輸入・発売・提携・ 販 売 会 社 名	エーザイ株式会社
担 当 者 の 連絡 先 ・ 電 話 番 号 ・ FAX 番 号	

本IFは1998年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

I F 利用の手引きの概要 一日本病院薬剤師会一

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、隨時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I 概要に関する項目	7. 製剤中の有効成分の定量法	7
1. 開発の経緯	8. 容器の材質	7
2. 製品の特徴及び有用性	9. その他	7
II 名称に関する項目		
1. 販売名	1. 効能又は効果	8
(1) 和名	(1) 承認を受けた効能又は効果	8
(2) 洋名	(2) 効能又は効果に関連する使用上の注意	8
(3) 名称の由来	2. 用法及び用量	8
2. 一般名	3. 臨床成績	8
(1) 和名(命名法)	(1) 臨床効果	8
(2) 洋名(命名法)	(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験	8
3. 構造式又は示性式	(3) 探索的試験: 用量反応探索試験	8
4. 分子式及び分子量	(4) 檢証的試験	8
5. 化学名(命名法)	(5) 治療的使用	9
6. 慣用名、別名、略号		
7. CAS 登録番号		
III 有効成分に関する項目		
1. 有効成分の規制区分	1. 薬理学的に関する化合物又は化合物群	10
2. 物理化学的性質	2. 薬理作用	10
(1) 外観・性状	(1) 作用部位・作用機序	10
(2) 溶解性	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
(3) 吸湿性		
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点		
(5) 酸塤基解離定数		
(6) 分配係数		
(7) その他の主な示性値		
3. 有効成分の各種条件下における安定性		
4. 有効成分の確認試験法		
5. 有効成分の定量法		
IV 製剤に関する項目		
1. 剤形	VI 薬効薬理に関する項目	
(1) 剤形の区分及び性状	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	2. 薬理作用	10
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	(1) 作用部位・作用機序	10
2. 製剤の組成	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
(1) 有効成分(活性成分)の含量		
(2) 添加物		
3. 製剤の各種条件下における安定性		
4. 他剤との配合変化(物理化学的変化)		
5. 混入する可能性のある杂质		
6. 製剤中の有効成分の確認試験法		
V 治療に関する項目		
7. 製剤中の有効成分の定量法	1. 効能又は効果	8
8. 容器の材質	(1) 承認を受けた効能又は効果	8
9. その他	(2) 効能又は効果に関連する使用上の注意	8
VI 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	2. 薬物動態のパラメータ	11
(1) 治療上有効な血中濃度	(1) 吸収速度定数	11
(2) 最高血中濃度到達時間	(2) バイオアベイラビリティ	11
(3) 通常用量での血中濃度	(3) 消失速度定数	11
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	(4) クリアランス	12
2. 薬物速度論的パラメータ	(5) 分布容積	12
(1) 吸収速度定数	(6) 血漿蛋白結合率	12
(2) バイオアベイラビリティ	3. 吸収	12
(3) 消失速度定数	4. 分布	13
(4) クリアランス	(1) 血液-脳関門通過性	13
(5) 分布容積	(2) 胎児への移行性	13
(6) 血漿蛋白結合率	(3) 乳汁中への移行性	13
3. 吸収	(4) 骨液への移行性	13
4. 分布	(5) その他の組織への移行性	13
(1) 血液-脳関門通過性	5. 代謝	14
(2) 胎児への移行性	(1) 代謝部位及び代謝経路	14
(3) 乳汁中への移行性	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	15
(4) 骨液への移行性		
(5) その他の組織への移行性		

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	15
6. 排泄	15
(1) 排泄部位	15
(2) 排泄率	16
(3) 排泄速度	16
7. 透析等による除去率	17
(1) 腹膜透析	17
(2) 血液透析	17
(3) 直接血液灌流	17
VII 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由	18
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	18
(1) 併用禁忌とその理由	18
(2) 併用注意とその理由	18
8. 副作用	18
(1) 副作用の概要	18
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	19
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	20
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	21
9. 高齢者への投与	22
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
11. 小児等への投与	22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
13. 過量投与	22
14. 適用上の注意及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	22
15. その他の注意	22
16. その他	22
IX 非臨床試験に関する項目	
1. 一般薬理	23
2. 毒性	23
(1) 単回投与毒性試験	23
(2) 反復投与毒性試験	23
(3) 生殖発生毒性試験	23
(4) その他の特殊毒性	23
X 取扱い上の注意承認等に関する項目	
1. 有効期間又は使用期限	25
2. 貯法・保存条件	25
3. 薬剤取扱い上の注意点	25
4. 承認条件	25
5. 包装	25
6. 同一成分・同効薬	25
7. 國際誕生年月日	25
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	25
9. 薬価基準収載年月日	26
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	26
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
12. 再審査期間	26
13. 長期投与の可否	26
14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード	26
15. 保険給付上の注意	26
XI 文献	
1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27
XII 参考資料	
主な外国での発売状況	28
XIII 備考	
1. 文献請求先	29
2. お問い合わせ先	29

I. 概要に関する項目

1. 開発の経歴

Castle が 1928 年に悪性貧血の外因子・内因子説を発表し、1948 年 Rickes 及び Smith らがその外因子はビタミン B_{12} (B_{12}) であることを発見した。従って、悪性貧血は胃液中の内因子欠乏による B_{12} 吸収障害によっておこり、随伴して神経障害が引き起こされたことがわかつてきた。

B_{12} は Co 原子を含む分子量が約 1,350 のビタミンで、かなり複雑な立体的構造をもつ。最初に精製されたのはシアノ型 B_{12} ($CN-B_{12}$) として分離されたが、この型は生体内にきわめて少ないものであり、特に血清や肝臓では少量しか存在せず、尿中排泄が早く、体内貯留性に劣る欠点があった。その後、生体内組織中に比較的多く存在し、安定性に優れるヒドロキソ型 B_{12} ($OH-B_{12}$) が合成された。しかし、これらの $CN-B_{12}$ 、 $OH-B_{12}$ はどちらも生体内で活性がないことがわかり、1958 年に Barker らによって Deoxyadenosyl 基のついた補酵素型 B_{12} (DBCC) が、1964 年に Lindstrand によって CH_3 基のついたメチル型 B_{12} (CH_3-B_{12}) が発見され、それぞれに臨床が供されるようになった。これらの B_{12} は生体内で補酵素活性があり、DBCC は肝臓や腎臓に多く存在して赤血球中のヘム合成に関与し、また、 CH_3-B_{12} は血清中に最も多く含まれ、各組織に移行しやすく、核酸・蛋白合成に関与していることが分かっている。

当社では 1952 年に国内では他社に先がけて $CN-B_{12}$ をチョコラ B_{12} として発売し、その後も $OH-B_{12}$ (ハイコミン)、DBCC (ハイコバール)、そして CH_3-B_{12} をメチコバールとして B_{12} の進歩に沿った製品を開発してきた。メチコバールはまず 1972 年に注射剤として、そして 1978 年に内服剤を発売している。

$CN-B_{12}$ 、 $OH-B_{12}$ 、DBCC の効能・効果はビタミン B_{12} の欠乏・代謝障害による各種疾患（神経疾患を含む）であるが、メチコバール注射液の効能・効果は「巨赤芽球性貧血」の他に、従来の B_{12} 剤とは全く異なり、 B_{12} の欠乏症とは無関係に「末梢性神経障害」という効能・効果を獲得した。

1990 年 1 月、注射に今までなかった「静注」の投与経路が、メコバラミン製剤でメチコバール注射液のみ新たに追加承認になり、使いやすくなった。

2. 製品の特徴及び有用性

本剤は血液・組織中存在型の補酵素型ビタミン B_{12} (メコバラミン) を含有し、他の B_{12} 製剤に比し神経組織への移行性に優れる。

生化学的にはメチル基転移反応によって核酸・蛋白・脂質代謝を促進し、薬理学的には障害された神経組織を修復する。

血液系に対しては赤芽球の成熟、分裂やヘムの合成を促進し、貧血の血液像を改善する。

臨床的には巨赤芽球性貧血に有効であるとともに、糖尿病性神経障害、多発神経炎などの末梢性神経障害に対する有用性が二重盲検試験により確立された薬剤である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メチコバール® 注射液 500μg

(2) 洋名

Methylcobal® Injection 500μg

(3) 名称の由来

有効成分であるメコバラミンより名づけた。

2. 一般名

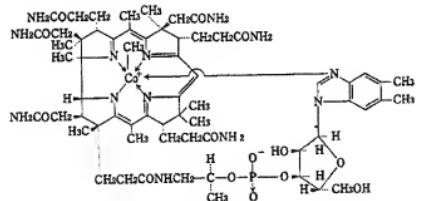
(1) 和名 (命名法)

メコバラミン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Mecobalamin (JAN)

3. 構造式又は示式式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{89}H_{91}CoN_{12}O_{14}P$

分子量 : 1,344.40

5. 化学名 (命名法)

Co α [α -(5,6-Dimethylbenzimidazolyl)] -Co β -methylcobamide (IUPAC 命名法による)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : CH₃-B₁₂

治験番号 : E-0302

7. CAS 登録番号

13422-55-4

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

普通薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

メコバラミンは、暗赤色の結晶又は結晶性粉末で、においはなく、味はほとんどない。

(2) 溶解性

メコバラミンは、水、メタノール又はエタノールに溶けにくく、アセトン、エーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。

溶媒	試料 1g を溶解するために必要な溶媒の mL 数
水	120
メタノール	260
エタノール	160
アセトン	10,000 以上
エーテル	10,000 以上
クロロホルム	10,000 以上

(3) 吸湿性

メコバラミンは、吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

約 200°C で黒変し、約 240°C で分解する。

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 2.7$ (測定法: 吸収スペクトル法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1) 吸光度

1. 吸収スペクトル

極大波長

1) pH2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液^{注1)} 中

263～266nm, 277～280nm, 286～289nm, 303～307nm, 374～379nm 及び 459～463nm

2) pH7.0 のリン酸塩緩衝液^{注2)} 中

266～269nm, 280～283nm, 289～292nm, 316～319nm, 341～344nm, 374～377nm 及び 520～524nm

3) pH5.4 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液^{注3)} 中

266～268nm, 340～344nm 及び 520～526nm

注 1) pH2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液

0.2mol/L 塩酸 10.5mL 及び 0.2mol/L 塩化カリウム液 50mL をとり、水を加えて 200mL とし、pH を 2.0 に調整する。

注 2) pH7.0 のリン酸塩緩衝液

1/15mol/L リン酸二水素カリウム液 4 容量と 1/15mol/L リン酸水素二ナトリウム液 6 容量の割合で混ぜた後、pH を 7.0 に調整する。

III. 有効成分に関する項目

注 3) pH5.4 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

無水酢酸ナトリウム 10.9g 及び氷酢酸 1.4mL に水 1000mL を加えて溶かし, pH5.4 に調整する。

2. 比吸光度

$E_{1\text{cm}}^{1\text{m}}$ (523nm) 68.5 (pH7.0 リン酸塩緩衝液)

2) pH

メコバラミンの水溶液 (1→100) の pH は約 6

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 安定性

メコバラミンは吸湿性はあるが、湿度虐待により含量低下を認めず、湿度に対して安定である。

また、メコバラミンは熱には安定であるが、光により分解を受ける。

(2) 加速変化試験による主な反応生成物

光分解によりヒドロキソコバラミンを生成する。

4. 有効成分の確認試験法

1. 本品に pH2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液を加えて溶かした溶液 (5→100000) につき、吸収スペクトルを測定するとき、波長 263nm～266nm, 277～280nm, 286～289nm, 303～307nm, 374～379nm 及び 459～463nm に吸収の極大を示す。この操作はすべて遮光下で行う。
2. 本品に pH7.0 のリン酸塩緩衝液を加えて溶かした溶液 (5→100000) につき吸収スペクトルを測定するとき、波長 266nm, 280～283nm, 289～292nm, 316～319nm, 341～344nm, 374～377nm 及び 520～524nm に吸収の極大を示す。この操作はすべて遮光下で行う。
3. 本品に pH5.4 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて溶かした溶液 (4→100000) につき、吸収スペクトルを測定するとき、波長 266～268nm, 340～344nm 及び 520～526nm に吸収の極大を示す。また、それぞれの極大波長における吸光度を A_1 , A_2 及び A_3 とするとき、 A_1/A_2 は 1.30～1.50, A_2/A_3 は 0.55～0.75 である。この操作はすべて遮光下で行う。
4. 定量法の項で得た蛍光灯を照射した後の試料溶液につき、吸収スペクトルを測定するとき、波長 277～279nm, 288～290nm, 309～311nm, 367～369nm, 540～543nm 及び 579～584nm に吸収の極大を示す。
5. 本品 1mg に硫酸水素カリウム 0.05mg を加えて混ぜ、強熱して融解する。冷後、融解物をガラス棒で碎き、水 3mL を加え、煮沸して溶かし、フェノールフタレンイン試液 1 滴を加えた後、液が淡赤色を呈するまで水酸化ナトリウム試液を滴加し、酢酸ナトリウム 0.5g、希酢酸 0.5mL 及び 1-ニトロソ-2-ナフトール-3, 6-ジスルホン酸二ナトリウム溶液 (1→500) 0.5mL を加えるとき、液は直ちに赤色～だいだい赤色を呈し、塩酸 0.5mL を追加し、1 分間煮沸して液の赤色は消えない。

5. 有効成分の定量法

本品及びシアノコバラミン標準品のそれぞれ乾燥物約 0.01g に対応する量を精密に量り、それぞれ水を加えて溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り 50mL のメスフラスコに入れ、シアノ化カリウム溶液 (1→200) を加えて正確に 50mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液をそれぞれ 20W の蛍光灯から 30cm の距離で時々振り混ぜながら 90 分間照射した液につき、シアノ化カリウム溶液 (1→200) を対照とし、波長 368nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

メコバラミン ($C_{10}H_{11}CoN_3O_4P$) の量 (mg)

= 乾燥物に換算したシアノコバラミン標準品の量 (mg) $\times A_T/A_S \times 0.9919$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の區別及び性状

本剤は赤色澄明の液でワンポイントカットの褐色のアンプルに充填されている。

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH : 5.3~7.3

浸透圧比: 約 1 (生理食塩液に対する比)

比重: d_{20}^{20} 1.018

動粘度: 約 1.2 (mm²/s)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 アンプル (1mL) 中にメチバラミン 500μg を含有する。

(2) 添加物

1 アンプル (1mL) 中に D-マンニトール 50mg を含有する。

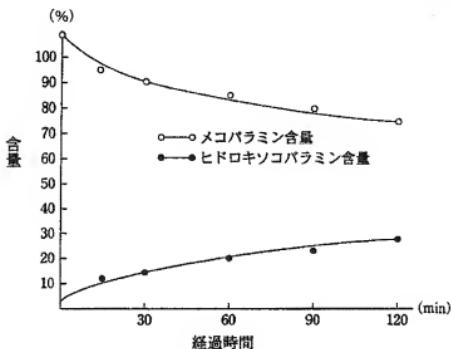
3. 製剤の各種条件下における安定性

本剤は, LPE パック (Light Protect Easy open pack) の状態では通常の蛍光灯下保存で安定であるが, 褐色アンプルの状態では光分解を受けやすいので, 光には十分注意し, 使用直前に LPE パックから取り出すこと。

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果
苛 酷 試 験	光 1,000 lux	褐色アンプル (無包装)	120 分	外 観 pH 含 量	光により分解し, 含量の低下及びヒドロキソバラミンの生成が認められた。 [※]
		褐色アンプル (LPE 包装)	30 日		いずれの測定項目においても変化は認められず, 安定であった。
温度	45°C	褐色アンプル (遮光下)	6箇月		いずれの測定項目においても変化は認められず, 安定であった。
長期保存 試験	室温	褐色アンプル (遮光下)	36箇月		いずれの測定項目においても変化は認められず, 安定であった。

注) メチバラミン注射液 500μg の光に対する安定性 (褐色アンプル, 1000 lux)

IV. 製剤に関する項目



4. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

特に配合が多いと思われる 68 製剤との配合変化試験を行った結果、タチオン注射液との配合で著しい含量低下(6 時間で 30%まで低下)を認めた。

pH 変動試験

試料 pH	1/10mol/L HCl (A) 1/10mol/L NaOH (B) mL	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化所見
5.90	(A) 0.04	2.70	3.20	赤色 ^回 → 赤橙色
	(B) 10.00	12.66	6.76	

注) pH が低くなつたために色調の変化を示したもので、pH が上昇すれば元にもどる。

なお、詳しくは「エーザイ注射剤配合変化表」を参照。

5. 混入する可能性のある夾雜物

「III.-3-(2) 加速変化試験による主な反応生成物」の項参照

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. 本品 2mL をとり、pH2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液^回を加えて 20mL とし、試料溶液とする。試料溶液につき、pH2.0 塩酸・塩化カリウム緩衝液を対照とし、吸収スペクトルを測定するとき、波長 263～286nm, 277～280nm, 286～289nm, 303～307nm, 374～379nm 及び 459～463nm に吸収の極大を示す。この操作はすべて遮光下で行う。
2. 本品 2mL をとり、pH7.0 のリン酸塩緩衝液^回を加えて 20mL とし、試料溶液とする。試料溶液につき、pH7.0 リン酸塩緩衝液を対照とし、吸収スペクトルを測定するとき、波長 266～269nm, 280～283nm, 289～292nm, 316～319nm, 341～344nm, 374～377nm 及び 520～524nm に吸収の極大を示す。この操作はすべて遮光下で行う。
3. 定量法の項で得た試料溶液につき、0.05mol/L シアン化カリウム液を対照とし、吸収スペクトルを測定するとき、波長 277～279nm, 288～290nm, 309～311nm, 367～369nm, 540～543nm 及び 579～584nm に吸収の極大を示す。

IV. 製剤に関する項目

注 1) pH2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液

1/5mol/L 塩酸 10.6mL 及び 1/5mol/L 塩化カリウム液 50mL をとり、水を加えて 200mL とし、pH2.0 に調整する。

注 2) pH7.0 のリン酸塩緩衝液

1/15mol/L のリン酸二水素カリウム液 4 容量と 1/15mol/L リン酸水素二ナトリウム液 6 容量を混ぜ、pH7.0 に調整する。

7. 製剤中の有効成分の定量法

本品 2mL を 50mL 白色メスフラスコに正確に量り、水 23mL を加え、更に 0.1mol/L シアン化カリウム液を加えて正確に 50mL として、試料原液とする。

別に、あらかじめ日本薬局方「シアノコバラミン」と同様の方法で乾燥減量を測定した日本薬局方シアノコバラミン標準品約 40mg を精密に量り、0.05mol/L シアン化カリウム液を加えて溶かし、正確に 100mL とする。その液 2mL を 50mL 白色メスフラスコに正確に量り、0.05mol/L シアン化カリウム液を加えて正確に 50mL とし、標準原液とする。ただし、以上の操作はすべて光を避け、できるだけすみやかに行う。

試料原液及び標準原液 20W 蛍光灯下 30cm の位置で 90 分間照射し、試料溶液及び標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液につき、0.05mol/L シアン化カリウム液を対照とし、波長 368nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

秤取試料中のメコバラミン ($C_{43}H_{51}CoH_{12}O_{14}P$) の量 (mg)

= 乾燥物に換算したシアノコバラミン標準品の量 (mg) $\times A_T / A_S \times 1344.40^{(33)} / 1355.38^{(44)} \times 1/50$

注 3) 1344.40

メコバラミン ($C_{43}H_{51}CoN_{13}O_{14}P$) の分子量

注 4) 1355.38

シアノコバラミン ($C_{43}H_{49}CoN_{14}O_{14}P$) の分子量

8. 容器の材質

褐色ホウケイ酸ガラスアンプル

9. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 承認を受けた効能又は効果

末梢性神経障害

ビタミン B₁₂欠乏による巨赤芽球性貧血

(2) 効能又は効果に関する使用上の注意

本剤投与で効果が認められない場合、月余にわたって漫然と使用すべきでない。

2. 用法及び用量

・末梢性神経障害の場合

通常、成人は1日1回1アンプル(メコバラミンとして500μg)を週3回、筋肉内または静脈内に注射する。ただし、年齢及び症状により適宜増減する。

・巨赤芽球性貧血の場合

通常、成人は1日1回1アンプル(メコバラミンとして500μg)を週3回、筋肉内または静脈内に注射する。

約2ヶ月投与した後、維持療法として1~3ヶ月に1回1アンプルを投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

末梢性神経障害に対して、二重盲検試験により有用性が認められている。 (①②)

ビタミン B₁₂欠乏による巨赤芽球性貧血に対して、3週間から2ヶ月で貧血像や一般症状の回復が認められた。 (③④)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

末梢性神経障害に対して、メコバラミンとして1回500μg又は100μg^⑩を週3回4週間筋肉内投与し、二重盲検比較試験を行った。慢性固定期の症例に対して、500μg投与群は症状の悪化を有意に抑制し、本剤の有用性が認められた。 (①)

注) 100μg 単回投与は承認外用量である。

2) 比較試験(二重盲検等)

末梢性神経障害に対して、静脈内投与と筋肉内投与との二重盲検比較試験において、1回500μgを週3回4週間投与した後の改善率は、静脈内投与で改善以上38.7% (24/62)、やや改善以上74.2% (46/62)、筋肉内投与で改善以上46.3% (25/54)、やや改善以上81.5% (44/54)であり、同等の有効性が認められた。疾患の内訳は糖尿病性神経障害、多発性神経炎、頸部脊椎症、坐骨神経痛、アルコール性神経障害、顎面神経麻痺、単神経炎などであった。 (②)

3) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

シアノコバラミン, ヒドロキソコバラミン, コバマミド

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位

物質が神経組織へ移行するためには、脳血管閂門を通過する必要がある。本薬は、その脳血管閂門を通過して神経細胞内小器官へよく移行する。

また、血清中にメコバラミンとして存在し、赤芽球に作用する。

作用機序

メコバラミンは、ホモシテインからメチオニンを合成するメチオニン合成酵素の補酵素として働き、メチル基転位反応に重要な役割を果たす。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 神経細胞内小器官へよく移行し、核酸・蛋白の合成を促進

シアノコバラミンに比し、神経細胞内小器官への移行がよく（ラット）、脳由来細胞・脊髄神経細胞の実験系で、デオキシウリジンからチミジンへの合成系に関与し、貯蔵型葉酸の利用促進とともに核酸代謝にも関与し、コバマミドに比して核酸・蛋白の合成を促進する（ラット）。
(⑤⑥⑦)

2. 鞘素内輸送、鞘素再生の促進

ストレプトゾトシン投与による実験的糖尿病ラットの坐骨神経細胞で、鞘素の骨格蛋白の輸送を正常化し、アドリアマイシン、アクリルアミド、ビンクリスチンによる薬物性神経障害（ラット、ウサギ）及び鞘素愛性モデルマウス、自然発症糖尿病ラットの神経障害に対して、神経病理学的、電気生理学的に変性神経の出現を抑制する。
(⑥⑨⑩⑪⑫⑬)

3. 鞘鞘形成（リン脂質合成）の促進

鞘鞘の構成成分であるレシチンの合成を促進し、培養神経組織でコバマミドに比して神経線維の鞘鞘形成率を高める（ラット）。
(⑪⑫)

4. シナプス伝達の遅延、神経伝達物質の減少を回復

挫滅した坐骨神経で、神経線維の興奮性を高めることにより、終板電位の誘発を早期に回復する（ラット）。また、コリン欠乏食ラットで低下した脳内アセチルコリン量を正常化する。
(⑬⑭)

5. 赤芽球の成熟・分裂を促進し、貧血の血液像を改善

ビタミンB₁₂欠乏によって、特異な巨赤芽球性貧血が出現することはよく知られている。メコバラミンは骨髄中の核酸合成を促進し、赤芽球の成熟・分裂を促進し、赤芽球の産生を増加させる。

ビタミンB₁₂欠乏ラットに対し本剤を投与することによって、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の低下を速やかに回復させる。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

体内各組織への B_{12} 移行が最も効率的に行われる血中濃度は、血中 B_{12} 結合蛋白（トランスコバラミンII）を飽和させる 4.2ng/mL 以上と推定される。⁽¹³⁾

(2) 最高血中濃度到達時間

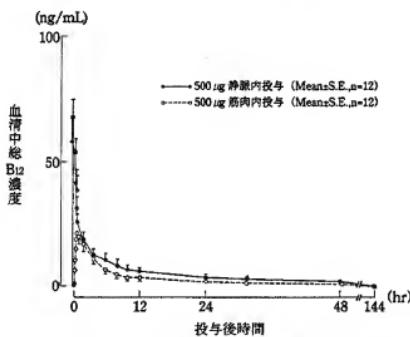
静脈内投与 ($500\mu\text{g}$ 単回) : 投与終了直後～3分間 ⁽¹³⁾

筋肉内投与 ($500\mu\text{g}$ 単回) : 0.9 ± 0.1 時間

(3) 通常用量での血中濃度

1. 単回投与

健康成人男子 12 名にメコバラミン $500\mu\text{g}$ を単回筋肉内並びに静脈内投与した場合、最高血清中総ビタミン B_{12} (以下 B_{12}) 濃度到達時間 (t_{max}) は、筋肉内投与時では 0.9 時間、静脈内投与時では投与終了直後～3 分後であった。また投与後の血清中総 B_{12} 濃度から投与前の内因性血清総 B_{12} 濃度を引いた増加分の最高血清中総 B_{12} 濃度 (ΔC_{max}) は、筋肉内、静脈内投与でそれぞれ $22.4, 85.0\text{ng/mL}$ であった。また、投与後 144 時間までの実測値から算出した血清中総 B_{12} 濃度時間曲線下面積 (ΔAUC) は、筋肉内、静脈内投与時それぞれ、 $204.1, 358.6\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であった。結合飽和率については、両投与群とも、投与後 144 時間まではほぼ同等の増加が認められた。⁽¹³⁾



メチコバール注射液 $500\mu\text{g}$ 単回投与時の血清中濃度

メチコバール注射液 $500\mu\text{g}$ の単回投与時の薬物動態パラメータ

投与経路	n	投与量 (μg)	投与回数	ΔC_{max} (ng/mL)	ΔAUC_{0-144} ($\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{tot} (mL/min)
静脈内	12	500	単回	85.0 ± 8.9	358.6 ± 34.4	27.1	0.42 ± 0.11
筋肉内	12	500	単回	22.4 ± 1.1	204.1 ± 12.9	29.0	0.71 ± 0.16

Mean \pm S.E.

2. 反復投与

健康成人男子 6 名にメコバラミン $500\mu\text{g}$ を 10 日間反復⁽¹³⁾ 静脈内投与した。投与 2 日前から 10 日目の投与直前の血清中総 B_{12} 濃度 (ΔC_{min}) は、投与日数とともに徐々に増加し、初回投与後 24 時間値 ($3.9\text{ng}/\text{mL}$) に比べ 2 日目投与後では約 1.4 倍 ($5.3\text{ng}/\text{mL}$)、3 日目投与後では約 1.7 倍 ($6.8\text{ng}/\text{mL}$) となり、投与期間中はほぼこの濃度が維持された。⁽¹³⁾

VII. 薬物動態に関する項目

メチコバール注射液 500 μ g の静脈内反復投与 10 日目の薬物動態パラメータ

投与経路	n	投与量 (μ g)	投与回数	ΔC_{\max} (ng/mL)	ΔAUC (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	Cl_{tot} (mL/min)
静脈内	6	500	反復 10 日目	80.3 ± 6.9	339.1 ± 47.3	40.3	0.43 ± 0.11

Mean ± S.E.

注) 承認用量は 1 日 1 回 500 μ g、週 3 回投与である。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

現在までのところ、中毒症状は確認されていない。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

$$k_{\text{ap}} = 1.78 \text{ hr}^{-1} \text{ (コンパートメントモデルにあてはめて算出)}$$

(2) バイオアベイラビリティ

バイオアベイラビリティ (筋注 / 静注比) : 56.9%

$$\text{AUC : } 358.6 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{mL} \text{ (500 μ g 単回静注時)} \quad (10)$$

$$\text{AUC : } 204.1 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{mL} \text{ (500 μ g 単回筋注時)}$$

(3) 消失速度定数

$$k_{\text{el}} = 0.026 \text{ hr}^{-1} \text{ (500 μ g 単回静注時)} \text{ (半減期より算出)}$$

$$k_{\text{el}} = 0.024 \text{ hr}^{-1} \text{ (500 μ g 単回筋注時)}$$

(4) クリアランス

$$Cl_{\text{wt}} = 0.42 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg} \text{ (500 μ g 単回静注時)}$$

(10)

$$Cl_{\text{wt}} = 0.71 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg} \text{ (500 μ g 単回筋注時)}$$

(5) 分布容積

$$V_c = 6.45 \text{ L} \text{ (コンパートメントモデルにあてはめて算出)}$$

(6) 血漿蛋白結合率

非経口的に B_{12} を大量投与すると、血中の特異的 B_{12} 結合蛋白であるトランスクバラミン II (Tc-II) と結合し、各組織に運搬される。 B_{12} は細胞内へは B_{12} -Tc-II 複合体の型でしか取り込まれず、血中の Tc-II 量を超える過剰の CH_3-B_{12} が投与されると、その結合能を超えた CH_3-B_{12} は速やかに尿中に排泄される。

CH_3-B_{12} 500 μ g を単回静注もしくは筋注した際の結合飽和率は投与後 48 時間で 60.0~71.4% であった。また、血中 B_{12} 濃度と結合飽和率の関係は logistic な曲線を示し、この曲線より、結合飽和率 95% 以上を維持する血中 B_{12} 濃度は約 4.2ng/mL であると推定される。

(10)

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

〈参考〉

ラットを使用した動物実験 (1000 μ g 筋注) で、 $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ が血液脳関門を通過し、脳実質内へ移行することが確認されている。

(5)

(2) 胎児への移行性

〈参考〉

妊娠ラットに $^{57}\text{Co-CH}_3\text{-B}_{12}$ 10 μ g/kg を静脈内投与した時の放射能濃度は、胎盤では投与 30 分後に、胎児では投与 24 時間後に最高に達する。

(3) 乳汁中への移行性

〈参考〉

ラットに $^{57}\text{Co-CH}_3\text{-B}_{12}$ を 10 μ g/kg 静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度は投与後 6 時間で最高値 (42.9ng·eq/mL) に達し、以後徐々に減少した。乳汁中放射能濃度／血中放射能濃度の比 (M/B 比) は、はじめ経時に上昇し、6 時間以後は上昇が緩やかになった。

(4) 離液への移行性

末梢性神経障害患者 健康成人及び患者にメコバラミン 500 μ g 単回筋注あるいは単回静注したとき、筋注 1 日後の脳脊髄液中の B_{12} は 176.2 μ g/mL、静注 1 日後は 312.6 μ g/mL であった。

(4)

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉

体組織への分布

$^{57}\text{Co-CH}_3\text{-B}_{12}$ 10 μ g/kg をラットに静脈内投与すると、24 時間後における組織内濃度は腎、副腎、腸管、肺、脳下垂体の順に高く検出され、目、脊髄、脳、筋肉などは低かった。

また、静脈内投与後 4 時間と筋肉内投与後 4 時間の組織中放射能濃度を比較すると、投与ルートに差は認められず、各組織それぞれほぼ同じ濃度を示し、この結果は投与後 96 時間の場合でも同様であった。

ラットに $^{57}\text{Co-CH}_3\text{-B}_{12}$ 10 μ g/kg 静脈内投与後の組織中放射能濃度

組織	濃度 (ng $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ equiv./g or mL)			
	5min	4hr	24hr	96hr
脳	1.02 ± 0.01	0.92 ± 0.07	2.02 ± 0.15	1.81 ± 0.05
脳下垂体	13.57 ± 1.66	14.66 ± 0.95	20.13 ± 1.75	23.80 ± 1.92
脊 髓	0.92 ± 0.05	0.87 ± 0.15	1.75 ± 0.20	1.34 ± 0.09
眼	3.62 ± 0.49	1.88 ± 0.22	1.71 ± 0.11	1.06 ± 0.04
ハーダー腺	7.41 ± 0.25	7.28 ± 0.65	15.09 ± 0.69	15.33 ± 0.47
下頸腺	13.80 ± 0.46	11.82 ± 0.78	17.79 ± 0.77	20.40 ± 1.30
甲状腺	27.43 ± 9.96	9.67 ± 1.88	15.75 ± 4.59	10.86 ± 0.25
垂 丸	2.20 ± 0.12	2.49 ± 0.05	3.98 ± 0.10	3.44 ± 0.05
精 管	13.52 ± 1.68	6.77 ± 0.81	6.05 ± 0.10	3.96 ± 0.36
筋 肉	5.50 ± 0.21	2.96 ± 0.14	2.23 ± 0.12	1.46 ± 0.13
脂 肪	3.06 ± 0.16	2.98 ± 0.43	4.31 ± 1.31	2.16 ± 0.32
胸 腺	5.54 ± 0.29	4.05 ± 0.15	5.87 ± 0.17	4.70 ± 0.26
坐骨神経	10.73 ± 2.12	3.17 ± 0.18	3.05 ± 0.17	2.97 ± 0.42

VII. 薬物動態に関する項目

心臓	13.95 ± 0.34	8.93 ± 0.27	11.36 ± 0.17	10.18 ± 0.15
肺臓	35.81 ± 1.93	13.30 ± 0.18	10.98 ± 0.17	6.20 ± 0.22
腎臓	132.06 ± 41.30	114.72 ± 1.35	202.98 ± 16.64	128.29 ± 5.36
副腎	14.87 ± 0.36	20.67 ± 0.94	30.92 ± 2.93	49.43 ± 1.28
膵臓	11.18 ± 0.62	14.40 ± 1.06	23.25 ± 2.09	25.42 ± 1.91
脾臓	12.52 ± 0.35	13.33 ± 0.28	12.78 ± 0.63	8.23 ± 0.11
胃	15.60 ± 0.81	10.75 ± 0.51	16.61 ± 0.42	16.05 ± 0.79
腸管	25.15 ± 2.41	27.91 ± 3.06	25.05 ± 0.61	7.24 ± 0.73
肝臓	8.47 ± 0.43	9.84 ± 1.08	17.55 ± 2.68	16.70 ± 1.92
骨髓	11.56 ± 0.36	8.92 ± 0.70	13.66 ± 0.39	6.03 ± 0.96
血液	31.32 ± 0.18	1.05 ± 0.05	0.33 ± 0.02	0.21 ± 0.02

Mean ± S.E. (n=3)

ラットに $^{57}\text{Co}-\text{CH}_3-\text{B}_{12}$ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 肌肉内投与後の組織中放射能濃度

組織	濃度 (ng $\text{CH}_3-\text{B}_{12}$ equiv./g or mL)			
	30min	4hr	24hr	96hr
脳	0.59 ± 0.02	0.98 ± 0.06	1.96 ± 0.13	1.88 ± 0.11
脳下垂体	12.08 ± 3.45	13.91 ± 1.24	20.66 ± 4.55	22.10 ± 2.85
脊髄	0.64 ± 0.11	0.73 ± 0.07	1.47 ± 0.07	1.64 ± 0.04
眼	2.26 ± 0.14	1.70 ± 0.18	1.46 ± 0.15	0.80 ± 0.08
ハーダー腺	3.58 ± 0.38	7.72 ± 0.46	15.95 ± 1.60	14.88 ± 0.47
下頸腺	8.62 ± 0.35	11.86 ± 0.44	19.32 ± 1.14	18.32 ± 0.77
甲状腺	9.25 ± 0.54	9.80 ± 0.38	13.26 ± 0.44	6.63 ± 0.90
睾丸	2.39 ± 0.07	2.65 ± 0.13	4.05 ± 0.25	3.83 ± 0.10
精管	8.15 ± 0.17	7.08 ± 0.19	5.73 ± 0.29	3.22 ± 0.39
筋肉	3.18 ± 0.16	3.03 ± 0.03	2.08 ± 0.12	1.57 ± 0.11
脂肪	2.26 ± 0.15	2.78 ± 0.13	3.19 ± 0.12	1.97 ± 0.20
胸腺	3.09 ± 0.08	4.19 ± 0.09	5.97 ± 0.23	4.41 ± 0.27
坐骨神経	5.44 ± 0.86	4.91 ± 1.00	8.83 ± 2.95	2.58 ± 0.25
心臓	8.37 ± 0.20	9.56 ± 0.40	11.55 ± 0.69	10.17 ± 0.78
肺臓	19.92 ± 0.74	14.32 ± 0.85	11.18 ± 0.49	5.00 ± 0.73
腎臓	53.52 ± 4.63	125.14 ± 10.04	199.19 ± 11.42	206.71 ± 20.25
副腎	13.46 ± 0.34	19.62 ± 0.80	34.91 ± 2.76	47.86 ± 3.00
膵臓	9.58 ± 0.15	13.69 ± 0.44	24.84 ± 2.66	24.25 ± 0.21
脾臓	10.35 ± 0.18	13.88 ± 0.51	13.63 ± 0.61	7.01 ± 0.60
胃	9.93 ± 0.17	11.63 ± 0.52	19.21 ± 1.81	13.27 ± 1.14
腸管	27.58 ± 3.28	23.50 ± 1.04	22.87 ± 1.03	6.61 ± 0.36
肝臓	5.40 ± 0.07	9.54 ± 0.32	21.35 ± 0.40	13.10 ± 2.09
骨髓	7.96 ± 0.34	8.34 ± 0.74	14.09 ± 1.04	5.92 ± 0.91
血液	9.66 ± 0.59	1.09 ± 0.03	0.28 ± 0.05	0.11 ± 0.03

Mean ± S.E. (n=3)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(参考)

ラットに $^{57}\text{Co}-\text{CH}_3-\text{B}_{12}$ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を筋注あるいは静注し、主要組織中の代謝物を分析した結果、血漿中、肝臓中、腎臓中及び尿中の存在形態は、未変化体及び代謝物共にほぼ同様の傾向であり、投与経路の違いによる影響は認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

ラットにおける⁵⁷Co-CH₃-B₁₂静脈内あるいは筋肉内投与時の血漿中放射能の存在形態

	1hr	
	i.v.	i.m.
CH ₃ -B ₁₂	74.3	80.0
OH-B ₁₂	16.1	11.6
DBCC	9.6	8.4

(%)

ラットにおける⁵⁷Co-CH₃-B₁₂静脈内あるいは筋肉内投与時の肝臓中放射能の存在形態

	24hr		96hr	
	i.v.	i.m.	i.v.	i.m.
CH ₃ -B ₁₂	36.8	36.2	11.9	18.3
OH-B ₁₂	6.4	6.3	11.4	13.8
DBCC	56.9	57.5	76.8	68.0

(%)

ラットにおける⁵⁷Co-CH₃-B₁₂静脈内あるいは筋肉内投与時の腎臓中放射能の存在形態

	24hr		96hr	
	i.v.	i.m.	i.v.	i.m.
CH ₃ -B ₁₂	32.7	30.9	18.6	22.3
OH-B ₁₂	29.1	33.1	50.0	39.5
DBCC	38.3	36.0	31.5	38.3

(%)

ラットにおける⁵⁷Co-CH₃-B₁₂静脈内あるいは筋肉内投与時の尿中放射能の存在形態

	24hr	
	i.v.	i.m.
CH ₃ -B ₁₂	31.9	34.4
OH-B ₁₂	44.1	42.1
DBCC	24.0	23.6

(%)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

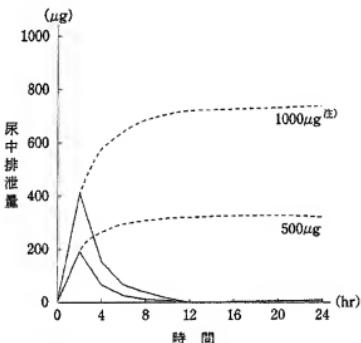
(1) 排泄部位

尿中に排泄される。

(2) 排泄率

健康成人にメコバラミンを 500, 1,000 μg ^注 単回静脈内投与した時の尿中 B_{12} 排泄量の経時変化を図に示した。投与後 0 ~2 時間で尿中排泄量は最大となり、500 μg では 202.5 μg , 1,000 μg ^注 では 419.9 μg が排泄され、投与後 24 時間の総排泄量はそれぞれ 324.7 μg , 727.8 μg ^注 であり、24~48 時間の排泄量は 0.3, 1.5 μg で 24 時間以内にそれぞれ投与量の 65%, 73% が排泄された。

(B)



メコバラミン静脈内投与における尿中ビタミン B_{12} 排泄量の推移(----累積曲線)

注) 1,000 μg 単回投与は、承認外用量である。

(参考)

ラットに $^{57}\text{Co}-\text{CH}_3-\text{B}_{12}$ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内又は筋肉内投与した時の投与 4 日後までの放射能排泄率は尿中でそれぞれ 75.6%, 65.4%, 粪中へはそれぞれ 3.1%, 6.8% であった。

イヌに $\text{CH}_3-\text{B}_{12}$ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内あるいは筋肉内に投与した時の投与後 24 時間の尿中排泄率は、それぞれ 30%, 23% であった。

(3) 排泄速度

上記参照

VII. 薬物動態に関する項目

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

該当しない

3. 効能・効果に関する使用上の注意とその理由

「V: 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法・用量に関する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例2,872例中、13例(0.45%)の副作用が報告されている。(再審査終了時)

1) 重大な副作用(頻度不明)と初期症状

アナフィラキシー様反応

血圧低下、呼吸困難等のアナフィラキシー様反応を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) その他の副作用

	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{a)}	発疹	
その他	頭痛、発熱感	発汗、筋肉内注射部位の疼痛・硬結

注) このような症状があらわれた場合は、投与を中止する。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常(副作用として)一覧

[副作用発現状況]

	筋注		静注		累計
	承認時	承認後	承認時	承認後	
調査施設数	27	51	43	112	233
調査症例数	305	1,393 ^{a)}	166	1,008	2,872
副作用発現症例数	2	2	1	8	13
副作用用発現件数	2	2	1	15	20
副作用発現症例率(%)	0.66	0.14	0.6	0.79	0.45

副作用の種類	副作用発現件数(%)				累計	
	筋注		静注			
	承認時	承認後	承認時	承認後		
[皮膚・皮膚付器障害]	1 (0.07)	1 (0.60)	—	—	2 (0.07)	
発 痒	—	1 (0.07)	1 (0.60)	—	2 (0.07)	
[その他の特殊感觉障害]	—	—	—	1 (0.10)	1 (0.03)	
味 覚 異 常	—	—	—	1 (0.10)	1 (0.03)	
[消 化 管 障 害]	—	—	—	1 (0.10)	1 (0.03)	
嘔 気	—	—	—	1 (0.10)	1 (0.03)	
嘔 吐	—	—	—	1 (0.10)	1 (0.03)	
[肝臓・胆管系障害]	—	—	—	5 (0.50)	5 (0.17)	
G O T 上昇	—	—	—	4 (0.40)	4 (0.14)	
G P T 上昇	—	—	—	5 (0.50)	5 (0.17)	
γ - G T P 上昇	—	—	—	1 (0.10)	1 (0.03)	
[代謝・栄養障害]	—	—	—	1 (0.10)	1 (0.03)	
A l - P 上昇	—	—	—	1 (0.10)	1 (0.03)	
[一般的全身障害]	—	—	—	1 (0.10)	1 (0.03)	
気 分 不 良	—	—	—	1 (0.10)	1 (0.03)	
[そ の 他]	2 (0.66)	1 (0.07)	—	—	3 (0.10)	
頭 痛	1 (0.33)	—	—	—	1 (0.03)	
身 体 の ほ て り	1 (0.33)	—	—	—	1 (0.03)	
倦 惰 感	—	1 (0.07)	—	—	1 (0.03)	

注) 静注承認時(1990年1月23日)に二重盲検試験の対照薬として筋注を投与した54例を含む。

(1996年4月エーザイ集計)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用出現頻度

メチコバール注の静注での使用成績調査における患者背景別副作用発現頻度を以下に示した。

1. 性別

性別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
男性	540	7	1.30%
女性	468	1	0.21%

2. 年齢別

性別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
0歳～39歳	200	1	0.50%
40歳～49歳	162	1	0.62%
50歳～59歳	214	2	0.93%
60歳～69歳	202	1	0.50%
70歳～	229	3	1.31%

3. アレルギー素因別

アレルギー素因	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
有	24	0	0.00%
無	976	8	0.82%

4. 合併症有無別

合併症	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
なし	618	1	0.16%
あり	390	7	1.79%
糖尿病	129	3	2.33%
脂質代謝障害	3	0	0.00%
高血圧	118	2	1.69%
心疾患	32	0	0.00%
脳血管疾患	35	1	2.86%
動脈硬化症	1	0	0.00%
血液疾患	4	0	0.00%
精神神経疾患	23	0	0.00%
肝疾患	61	0	0.00%
腎疾患	9	0	0.00%
その他	119	3	2.52%
詳細不明	4	0	0.00%
記載なし	1	0	0.00%

VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 使用理由別

使用理由	合併症の有無	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
末梢神経障害	有	334	7	2.10%
	無	501	1	0.20%
巨赤芽球性貧血	有	7	0	0.00%
	無	5	0	0.00%

6. 1週当たり投与量別

投与量(μg)	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
~1,000μg	157	2	1.27%
~1,500μg	558	4	0.72%
1,500μg<	293	2	0.68%

7. 累積総投与量別

投与量(μg)	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
~3,000μg	1,008	2	0.20%
~6,000μg	854	3	0.35%
~9,000μg	548	0	0.00%
~12,000μg	303	2	0.66%
12,000μg<	200	1	0.50%

8. 累積投与期間別

投与期間	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
~14日	1,008	3	0.30%
~28日	731	3	0.41%
~60日	480	1	0.21%
~90日	170	1	0.59%
91日~	81	0	0.00%

9. 併用薬剤別

併用薬剤の有無	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
有	697	7	1.00%
無	311	1	0.32%

(1996年4月エーザイ集計)

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- ・血圧低下、呼吸困難等のアナフィラキシー様反応を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ・発疹があらわることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- ・確立した試験法はない。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

(1) 投与時

光分解をうけやすいので、開封後直ちに使用するとともに、遮光に留意すること。

(2) 筋肉内注射時

筋肉内に投与する場合は、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。

1) 同一部位への反復注射は避けること。なお、未熟児、新生児、乳児、小児には特に注意すること。

2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。

3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(3) アンプルカット時

本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で消毒してからカットすることが望ましい。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

CH_3-B_{12} の大量を与えた場合の生体におよぼす影響を種々の面から検索したが、特に強い薬理学的作用は認められなかつた。

(19)

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD_{50} (mg/kg)

動物種	性	皮下	腹腔内	静脈内	経口
マウス	雄、雌	>666	>666	>666	>1,000
ラット	雄、雌	>333	>333	>333	>500
ウサギ	雄	—	—	>60	—
ビーグル	雄、雌	—	—	>200	—

(20)(21)

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

Wistar系ラット雌雄に、0.2, 2.0 及び 20mg/kg/日を 1カ月間腹腔内に投与したが、いずれの投与群にも一般症状、体重、血液、尿、臓器重量並びに組織学的検査などに特記すべき変化はみられなかつた。

(22)

また、ビーグル雌雄に 0.5, 5.0 及び 50.0mg/kg/日を 90日間静脈内投与したが、いずれの投与群にも一般症状、体重、血液並びに臓器重量などに特記すべき変化はみられなかつた。病理組織学的検査では、50.0mg/kgで腎の近位尿細管上皮細胞内に光頭的に好酸性顆粒の増加が、電頭的にはライソゾームの増加が認められたが、他の臓器には変化はなかつた。

(23)

慢性毒性

Wistar系ラット雌雄に、0.2, 2.0 及び 20mg/kg/日を 6カ月間腹腔内に投与したが、いずれの投与群にも一般症状、体重、血液、尿、臓器重量並びに病理組織学的検査などに特記すべき変化はみられなかつた。

(24)

また、ビーグル雌雄に 0.5, 5.0 及び 50.0mg/kg/日を 12カ月間静脈内投与したが、いずれの投与群にも一般症状、体重、血液並びに臓器重量などに特記すべき変化はみられなかつた。病理組織学的検査では 5.0mg/kg以上で腎の近位尿細管上皮細胞に光頭的に好酸性顆粒の増加が、電頭的にはライソゾームの増加が認められた。さらに、50.0mg/kgで腎の糸球体メサンギウム細胞におけるライソゾームの増加、及び肝のKupffer細胞の増加が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

成熟夫経産マウス及びラットの器官形成期に 0.2, 2.0 及び 20mg/kg/日を腹腔内投与したが、胎児及び新生児に対して異常所見や奇形作用はみられなかつた。

(25)

また、ラットの妊娠前及び妊娠初期、器官形成期、周産期及び授乳期、並びにウサギの胎児の器官形成期に 0.5, 5.0 及び 50mg/kg/日を静脈内投与したが、胎児及び新生児に対して異常所見や奇形性はみられなかつた。

(26)(27)(28)

(4) その他の特殊毒性

1. 抗原性

マウス、モルモット及びウサギを用いて血中 IgE 抗体の検索、全身性アナフィラキシー試験及び遲延型アレルギー試験を行った結果、 CH_3-B_{12} をフロイントの完全アジュバントを用いて免疫したモルモットにおいて、遲延型アレルギー反応が観察された。しかし、この反応は CH_3-B_{12} , $OH-B_{12}$, $CN-B_{12}$ いずれの製剤においても認められ、アジュバントを用いた場合にビタミン B_{12} に共通する現象であると考えられる。

他の試験において、 CH_3-B_{12} の抗原性を示唆するような所見は認められなかつた。

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 変異原性

サルモネラ及び大腸菌を用いた復帰変異試験の結果、CH₃-B₁₂は突然変異誘起性は認められなかった。

また、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験の結果、CH₃-B₁₂には染色体異常誘発能はないものと判断された。

3. 局所障害性

ウサギを用いて局所障害性試験を行ったところ、1mL/site 単回投与後 3 時間から 2 日後の間、投与部位に変性が認められたが、7 日後にはほぼ正常に回復した。この筋障害作用は生理食塩水と同等ないしやや強い程度であった。

4. 溶血性

ヘパリン加ヒト血液あるいはウサギ血液に対する CH₃-B₁₂ の溶血活性を検討したところ、いずれに対しても溶血活性は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年間（安定性試験結果に基づく）

2. 貯法・保存条件

室温保存。LPE パック (Light Protect Easy open pack) の状態で保存すること。
(アンプルのままでは、光で分解し、含量が低下する)

3. 薬剤取扱い上の注意点

本剤は、保管中の品質の安定性確保のため LPE パックにしてあるので、使用直前に LPE パックから取り出すこと。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

メチコバール注射液 500μg (1mL) 10 管・50 管

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商品名	会社名
メチコバール錠・細粒	エーザイ
カロマイド Me 注射液	山之内
コバメチンカプセル	三共
パンコミン錠・S 注	大日本 等

同効薬

一般名	商品名	会社名
コバマミド	カロマイド S 注	山之内
コバマミド	コバマイド錠・注	協和発酵
酢酸ヒドロキソコバラミン	フレスミン S 錠・注	清水-武田 等

7. 國際誕生年月日

該当しない

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造・輸入承認年月日：1982年11月30日

承認番号：(57AM) 1221

X. 取扱い上の注意等に関する項目

9. 薬価基準収載年月日

1984年6月2日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

1990年1月2日「静注」の用法・用量の追加

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1998年3月12日（「静注」の用法・用量）

再審査結果の内容：効能・効果及び用法・用量の変更なし

12. 再審査期間

4年間（1990年1月23日～1994年1月22日）（「静注」の用法・用量）

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード

3136403A1140

15. 保険給付上の注意

該当しない

1. 属付きの引用文献

		文献請求番号
① 亀山正邦ら：臨牀と研究,	49,1967 (1972)	MBL-0142
② 丸山勝一ら：臨牀と研究,	66, 995 (1989)	MBL-0651
③ 阿部 勲ら：臨床血液,	11, 473 (1970)	MBL-0087
④ 田中信夫ら：Prog. Med.,	8, 2685 (1988)	MBL-0645
⑤ 稲田雅美ら：神経系とメチル B ₁₂ (協和企画通信),	23 (1981)	MBL-0680
⑥ 中澤恒幸ら：ビタミン,	42, 193 (1970)	MBL-0044
⑦ 中澤恒幸ら：ビタミン,	42, 275 (1970)	MBL-0045
⑧ 竹中敏文ら：Prog. Med.,	2, 1759 (1982)	MBL-0313
⑨ 大西晃生ら：臨床薬理,	18, 387 (1987)	MBL-0571
⑩ Watanabe, T. et al. : J. Neurol. Sci.,	122, 140 (1994)	MBL-0774
⑪ 斎藤豊和ら：神経系とメチル B ₁₂ (協和企画通信),	75 (1981)	MBL-0542
⑫ Yamazaki, K. et al. : Neurosci. Lett.,	170, 195 (1994)	MBL-0773
⑬ 八木橋操六ら：臨床薬理,	19, 437 (1988)	MBL-0624
⑭ 中澤恒幸ら：神経系とメチル B ₁₂ (協和企画通信),	54 (1981)	MBL-0679
⑮ 米沢 真ら：神経系とメチル B ₁₂ (協和企画通信),	49 (1981)	MBL-0544
⑯ 渋谷統壽：神経系とメチル B ₁₂ (協和企画通信),	134 (1981)	MBL-0540
⑰ Sasaki, H. et al. : Pharmacol. Biochem. Behav.,	43, 635 (1992)	MBL-0775
⑱ 小川 正ら：ビタミン,	63, 123 (1989)	MBL-0652
⑲ 大郷利治ら：現代の臨床,	5, 380 (1971)	MBL-0053
⑳ 古内正敏ら：現代の臨床,	5, 327 (1971)	MBL-0018
㉑ 中尾保朗ら：基礎と臨床,	22, 3939 (1988)	MBL-0649
㉒ 古内正敏ら：現代の臨床,	5, 329 (1971)	MBL-0019
㉓ 舟橋紀男ら：基礎と臨床,	22, 4584 (1988)	MBL-0634
㉔ 古内正敏ら：現代の臨床,	5, 391 (1971)	MBL-0020
㉕ 野嶽泰雄ら：現代の臨床,	5, 413 (1971)	MBL-0021
㉖ 平松保造ら：基礎と臨床,	22, 3887 (1988)	MBL-0630
㉗ 岡田謙司ら：基礎と臨床,	22, 3899 (1988)	MBL-0631
㉘ 平松保造ら：基礎と臨床,	22, 3917 (1988)	MBL-0632
㉙ 岡田謙司ら：基礎と臨床,	22, 3931 (1988)	MBL-0633

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

商品名	国名	規格	効能・効果	用法・用量
Methycobal	台湾 フィリピン タイ シンガポール マレーシア 香港 中国 バキスタン ヨルダン イエメン スーダン アルゼンチン グラテマラ エルサルバドル ドミニカ	500μg 注 射液	末梢性神経障害、 ビタミン B ₁₂ 欠乏に よる巨赤芽球性貧血	末梢性神経障害の場合 通常、成人は1日1回1ア ンプル(メコバラミンとして 500μg)を週3回、筋肉内ま たは静脈内に注射する。ただ し、年齢及び症状により適宜 増減する。 巨赤芽球性貧血の場合 通常、成人は1日1回1ア ンプル(メコバラミンとして 500μg)を週3回、筋肉内ま たは静脈内に注射する。 約2ヶ月した後、維持療法と して1-3ヶ月に1回1アンプ ルを投与する。
	インドネシア		末梢神経障害	通常、成人は1日1回1ア ンプル(メコバラミンとして 500μg)を週3回、筋肉内ま たは静脈内に注射する。ただ し、年齢及び症状により適宜 増減する。

(2000年10月現在)

XIII. 備考

1. 文献請求先

エーザイ株式会社 臨床研究センター FAX 03 (3811) 2710

〒112-8088 東京都文京区小石川 5-5-5

2. お問い合わせ先

エーザイ株式会社 お客様ホットライン室 ☎ 03 (3817) 3939



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10